Arnd 84

Horst. F. Krüger

Hamburg
1961

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Hamburg.
(Direktor: Professor Dr.Dr.Karl Schuchardt)

ÜBER DEN GLUKOSEABBAU ISOLIERTER STÄMME VON MIKROORGANISMEN DER MUNDHÖHLE UND SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH NIEDRIGE FLUORIDKONZENTRATIONEN.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der
Universität Hamburg

vorgelegt von :
Horst F. Krüger, Hamburg.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am : 27.6.61

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Dekan : Professor Dr. Prévôt

Referent : Prof. Dr. Mangoldes

Korreferent : Prof. Dr. Dr. Schinkel

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Einleitung und Literaturübersicht.

Bei den Untersuchungen zur Aufklärung der Ätiologie der Zahnkaries kommen heute oft biochemische Verfahren zur Anwendung. Hierbei wird das Ziel verfolgt, tiefere Einblicke in den Mechanismus bei der kariösen Zerstörung der Zahnhartsubstanzen zu gewinnen; denn in der modernen wissenschaftlichen Zahnheilkunde wird vielfach der Standpunkt vertreten, daß die, lange Zeit als richtig angesehene, MILLER'sche Kariestheorie (49) keinen Anspruch auf Alleingültigkeit erheben kann. Die Zahnkaries wird heute als komplexer Vorgang definiert, der als Zusammenspiel vieler Faktoren, wie Zähne, Speichel und Mikroorganismen der Mundhöhle, sowie Konstitution, Ernährung und Umweltbedingungen, aufzufassen ist (24,28,47,57).

Die Rolle der Mikroorganismen im Kariesgeschehen ist noch nicht aufgeklärt. Es ist bisher nicht gelungen, die Karies der Zähne experimentell durch bestimmte Bakterienarten zu erzeugen. Es erscheint somit gesichert, daß die Karies keine Infektionskrankheit ist. Andererseits dürfte feststehen, daß die Mikroorganismen bei der Entstehung der Karies eine wesentliche Rolle spielen. Trotz Verabreichung einer kariesfördernden Kost konnte an steril aufgezogenen Ratten keine Karies erzeugt werden (30,53).

In fast allen Kariestheorien wird den Bakterien eine große Bedeutung beigemessen. MILLER (49) nahm an, daß

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548107_0082

eine Reihe von Mikroorganismen die Fähigkeit besitzt, aus Zucker Säuren zu bilden, die Schmelz und Dentin entkalken. Proteolysefähige Bakterien und Kaudruck sollen seiner Auffassung nach dann das stehengebliebene organische Gerüst der Zahnsubstanz zerstören.

Viele immer wieder beobachtete Vorgänge kann die "chemisch-parasitäre" Theorie MILLERs jedoch nicht ausreichend erklären. Eine stark unterschiedliche Kariesaktivität im Verlaufe des Lebens (Resistenz- und Anfälligkeitsperioden) oder die Beobachtung, daß in peinlich gepflegten Gebissen (geringe Säurebildung) eine hohe Kariesfrequenz anzutreffen ist und daß umgekehrt in stark verschmutzten Gebissen (starke Säurebildung) Kariesresistenz beobachtet wurde, läßt sich nicht mit der MILLER'schen Theorie in Übereinstimmung bringen. Auch die Änderung der Ernährung ergab bei verfeinerter kohlenhydratreicher Kost eine Steigerung der Kariesfrequenz (15,23, 29,54), ohne eine signifikante Änderung der Mundflora zu verursachen (29,37,38).

Der MILLER'schen Theorie wurden in den letzten Jahren mehrere andere Kariestheorien entgegengestellt. GOTTLIEB (27) nimmt an, daß durch Einwanderung von Bakterien in die organische Stützsubstanz der Zähne proteolytische Fermente einen Abbau der Eiweißanteile im Schmelz herbeiführen. Die Defektbildung erfolgt nach seiner Ansicht durch Herausbrechen der ihres Haltes beraubten Schmelzprismen.

EGGERS-LURA (20,21,22 u.a.) führt die Entstehung kariöser Defekte auf einen gestörten Enzymhaushalt zurück, der eine Auflösung der Zahnhartsubstanzen durch Fermentwirkung verursacht. Die Phosphatasen der Mikroorganismen der Mundhöhle sollen hierbei das Verhältnis zwischen organischem und anorganischem Phosphat regeln. Die Läsionen an Retentionsstellen der Zähne entstehen seiner Auffassung nach durch eine pathologische Resorption des Schmelzes.

CSERNYEI (16) sieht die Karies als Ergebnis einer Stoffwechselstörung in der Pulpa an und vermutet, daß der Initialangriff der Karies am Dentin erfolgt. Magnesium und Fluor sollen antagonistisch die Phosphatasenaktivität regeln. Eindeutige Beweise zur Stützung seiner Theorie konnten jedoch bisher nicht erbracht werden.

Unter neuen Aspekten muß die Ätiologie und Pathogenese der Zahnkaries durch die Untersuchungen von KEYES (34) gesehen werden. Er konnte im Tierversuch nachweisen, daß in kariösen Läsionen immer ein möglicherweise mutierter Staphylokokkenstamm zu finden war, der bei Übertragung auf sonst kariesresistente Tiere zum Auftreten von Karies führte.
In zahlreichen Tierversuchen an Hamstern und Ratten ist die kariesfördernde Wirkung kohlenhydratreicher Kost eindeutig nachgewiesen worden (32 u.a.). KITE, SHAW und SOGNNAES (35) beobachteten jedoch, daß kohlenhydrat - reiche Kost bei Verwendung der Schlundsonde im Tier-

versuch keine Karies verursachte. Die Autoren schlossen hieraus, daß nicht die Kohlenhydrate an sich sondern das Milieu der Mundhöhle in seiner Gesamtheit am Kariesgeschehen beteiligt ist.

B. GUSTAFSSON und Mitarbeiter (29) untersuchten den Einfluß der Kohlenhydrate auf die Entstehung der Karies beim Menschen.
Die sogenannten "Vipeholm-Untersuchungen" (29) zeigten, daß ein Zusammenhang zwischen Zuckerkonsum und Kariesfrequenz besteht. LUNDQVIST (43) beobachtete, daß die Kariesaktivität bei längerer Verweildauer von Zuckern in der Mundhöhle steigt. STRALFORS (61) konnte bei Verabreichung gut löslicher Kohlenhydrate zeigen, daß der Abbau dieser Zucker und damit das Entstehen organischer Säuren in den Plaques sehr schnell vor sich geht.

BRAMSTEDT und Mitarbeiter (7,8,13,14) sowie KRÖNCKE (39,41) und NAUJOKS (50,51) untersuchten mit Hilfe der Warburgtechnik die Sauerstoffaufnahme des Speichels, die als Maß für die Geschwindigkeit der Kohlenhydratverbrennung diente. Sie konnten feststellen, daß die Sauerstoffaufnahme des Speichels bei kariesanfälligen Personen niedriger ist als bei kariesresistenten. Bei Kariesanfälligen ist der Kohlenhydratabbau im Speichel offenbar verlangsamt.
Diese signifikanten Unterschiede in der Verweildauer der Zucker im Speichel kariesresistenter und -anfälliger

Personen führten zu der Annahme, daß die bekannte kariesreduzierende Wirkung des Fluors möglicherweise auf eine Beeinflussung des Kohlenhydratabbaus in der Mundhöhle zurückzuführen sei.

Die Bedeutung des Fluors für die Kariesprophylaxe ist durch eingehende Untersuchungen von ADLER (1), BAUME (2), HELD (31), KNAPPWOST (36) u.a. in den Vordergrund gerückt worden. Es kann heute als gesichert angesehen werden, daß bestimmte Fluorkonzentrationen im Trinkwasser (1 ppm)* eine Reduktion des Kariesbefalls bewirken.
Bei hohem natürlichen Fluorgehalt (2 bis 10 ppm) machte man bereits im 19. Jahrhundert die Beobachtung, daß der Zahnschmelz Verfärbungen aufwies, die man als "mottled teeth" bezeichnete. Eine Veränderung der Kariesfrequenz wurde in diesem Zusammenhang nicht beschrieben. 1916 bemerkte G.V.BLACK (4), daß Zähne mit gefleckten Schmelz eine geringere Kariesfrequenz aufwiesen. In Japan beobachtete MASAKI (46) die geringe Kariesfrequenz der unter Zahnfluorose leidenden Einwohner des japanischen Archipels. MCKAY (48) hob ebenfalls die relative Kariesresistenz der "mottled teeth" hervor. Auch in England wurde in den dreißiger Jahren in Gebieten mit hohem Fluorgehalt im Wasser eine geringere Karies-

* 1 ppm = 1 part per million (1 mg/l)

frequenz als im Landesdurchschnitt beobachtet. Die kariesreduzierende Wirkung des Fluors erschien somit als bewiesen.

Der Zusammenhang zwischen Zahnkaries und F-Gehalt des Trinkwassers wurde erstmalig von DEAN (17) systematisch untersucht. Er konnte zeigen, daß die Zähne von Kindern aus Gebieten mit höherem Fluorgehalt im Trinkwasser - gemessen an den DMF-Quotienten* - signifikant weniger Karies aufwiesen als von Kindern in Gebieten mit niedrigerem Fluorgehalt des Trinkwassers. Zusammenfassende Berichte über die seit 1938 durchgeführten Studien in den USA wurden von DEAN (18,19) veröffentlicht. Die Ergebnisse aus 21 Städten zeigen eindeutig, daß 12-14-jährige Schulkinder aus Städten mit einem F-Gehalt im Trinkwasser von 0,5 mg - 1 mg je Liter einen ca. 50% niedrigeren Kariesbefall aufwiesen als Kinder aus Städten mit geringerem F-Gehalt im Trinkwasser. Die bräunlichen Sprenkelungen des Schmelzes traten erst bei Konzentrationen über 1 mg F je Liter auf.

Diese Ergebnisse der Forschergruppe um DEAN wurden von anderen Autoren bestätigt und ergänzt. In Europa erbrachten u.a. P.ADLER und Mitarbeiter (1) eine grundsätzliche

*DMF-Quotient = Addierte Summe der kariösen, gefüllten und fehlenden bleibenden Zähne, bezogen auf ihre Gesamtzahl. Die Buchstaben sind Abkürzungen für "diseased","missing" und "filled".

Bestätigung der DEAN'schen Feststellungen.
Das Fluor gewann durch diese Beobachtungen eine große Bedeutung für die Kariesprophylaxe. Seit einigen Jahren wird es daher in mehreren Ländern (USA,Schweiz, Deutschland, Holland, Schweden, England u.a.) fluorarmem Trinkwasser, oder aber Nahrungsmitteln (Milch, Kochsalz) zugesetzt und auch in Tablettenform verabreicht.
Für den Mechanismus der kariesreduzierenden Wirkung des Fluors wurden bisher mehrere Erklärungen herangezogen. Einen Teil dieser Wirkung mißt man der Umwandlung des Hydroxylapatits des Zahnschmelzes in weniger lösliches Hydroxylfluorapatit während der Zahnentwicklung zu.(2,56, u.a.) EGGERS-LURA (21) sah das reduzierende Prinzip in einer Hemmung der Speichelphosphatasen. Diese Annahme konnte durch die Untersuchungen von KRÖNCKE und Mitarbeitern (40) jedoch nicht bestätigt werden.

Da seit den Forschungsarbeiten von B.GUSTAFSSON und seiner Mitarbeiter (29) die Kohlenhydrate und ihr Abbau in der Mundhöhle für die Entstehung der Karies besondere Bedeutung erhalten hatten, wurde versucht die Wirkung des Fluors auf die Fermente des Kohlenhydratstoffwechsels als Erklärung für seine kariesreduzierende Wirkung heranzuziehen.
BIBBY und VAN KESTEREN (3) fanden eine Verminderung der Säureproduktion von Mundhöhlenmikroorganismen durch

niedrige Fluorkonzentrationen (0,32 ppm).
BOREI und Mitarbeiter (5) und RUNNSTRÖM und Mitarbeiter (58,59) beschrieben einen aktivierenden Effekt niedriger Fluorkonzentrationen auf die Atmung der Hefe und die Verbrennung der Glukose. LILIENTHAL (42) beobachtete eine Beschleunigung des Kohlenhydratabbaus im menschlichen Speichel durch niedrige Fluorkonzentrationen.

BRAMSTEDT, KRÖNCKE und NAUJOKS (9,10,11,12,13) untersuchten auf Grund der Überlegung, dass bei der Kariesprophylaxe mit Fluor immer Fluorionen in den Speichel gelangen (64), ob Fluor in den bei der Kariesprophylaxe üblichen Konzentrationen auf die Verbrennung oder Vergärung von Glukose im Speichel kariesanfälliger und -resistenter Personen einwirken kann. Die Autoren stellten fest, daß erst Konzentrationen von NaF 10^{-2}m die Gärung im Speichel hemmen, während geringere Fluorkonzentrationen (NaF 10^{-4}m), die etwa dem Fluoridgehalt im Speichel bei der künstlichen Trinkwasserfluoridierung und der Fluorapplikation durch Tabletten und ähnliche Verfahren entsprechen, eine Aktivierung des Glukoseabbaus im Speichel verursachen (10,11,12). Die Folgerung, daß die Kariesreduktion durch Fluor zum Teil durch Aktivierung des bei kariesanfälligen Personen verlangsamten Glukoseabbaus erfolgt, liegt nahe. Eine Aktivierung des Glukoseabbaus im Speichel kariesanfälliger Personen würde die bei diesen Personen

beobachtete längere Verweildauer der Zucker im Speichel abkürzen und der kariesresistenten Personen angleichen. Eine Hemmung der am Glukoseabbau beteiligten Fermente würde jedoch die Verweildauer der Zucker im Speichel verlängern und nach den bisherigen Beobachtungen (10,11, 12,29,62) zum vermehrten Kariesbefall führen.
Die Einwirkung von Fluor auf die Stoffwechselleistungen im menschlichen Speichel gewann damit erhöhte Bedeutung.

Der Stoffwechsel im Speichel ist, wie aus einer Reihe von Untersuchungen bekannt wurde (13,14,52,55), zum größten Teil an seine zelligen Elemente (Mikroorganismen, Leukozyten) gebunden. RANKE und RANKE (55) konnten nachweisen, daß die Geschwindigkeit des Kohlenhydratabbaus im Speichel weitgehend von dem Gehalt des Speichels an Protein (Fermentprotein) abhängig ist. Für die Aktivität der Hexokinase und Aldolase waren im Speichel direkte Beziehungen zu seinem Proteingehalt zu beobachten (15,44).

Es erschien daher von größtem Interesse, festzustellen, in wieweit der Glukoseabbau isolierter Stämme von Mikroorganismen der Mundhöhle durch Zusatz von Fluorverbindungen zu beeinflussen ist, um einen Einblick in den Mechanismus der Fluorwirkung in bezug auf die Kariesreduktion zu gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit wird an Hand von in vitro Experimenten der Einfluß verschiedener Fluorkonzentra-

tionen auf den Glukoseabbau durch Streptococcus salivarius, Lactobacillus casei und Candida albicans untersucht.

Material und Methoden.

Als Untersuchungsmaterial standen isolierte Stämme von Candida albicans, Streptococcus salivarius und Lactobacillus casei zur Verfügung.*

Die Stämme wurden alle 14 Tage auf Spezialnährböden überimpft.

Als Nährlösungen dienten:

a) für Streptococcus salivarius = Difco-Heart-Infusionbroth mit 1% Glukose und 5% Serum.

b) für Lactobacillus casei = Difco-Micro-Inoculumbroth.

c) für Candida albicans = Difco-Micro-Inoculumbroth.

Die Bakteriensuspensionen wurden dreimal 10 Minuten in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann dem Versuchsansatz zugesetzt.

Die Untersuchungen wurden unter anaeroben Bedingungen mit Hilfe des Warburgapparates durchgeführt.

*Herrn Privatdozent Dr.U.BERGER, Hamburg, sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Stämme gedankt.

Versuchsanordnung

Atmosphäre: Zur Erzielung der anaeroben Bedingungen wurde das Manometersystem 10 Minuten mit einem Gemisch aus 95% N_2 und 5% CO_2 begast.

Ansatz: 1 ml Zellsuspension (Streptococcus salivarius, Lactobacillus casei oder Candida albicans)
+ 1 ml Bicarbonatpuffer, pH 6,9
+ 0,5 ml Substratlösung (ohne oder einschließlich Zusatz von NaF)
Die Kontrollansätze enthielten an Stelle der Substratlösung 0,5 ml aqua destillata.

Versuchstemperatur = 37° C.
Versuchsdauer = 90 Minuten.

Als Substrat diente Glukose (Bayer, reinst, wasserfrei), die 24 Stunden bei 60° und anschließend 4 Wochen bei Zimmertemperatur im Exikkator getrocknet wurde.

Die Substratkonzentration im Ansatz betrug M/100 = 4,5 mg Glukose / 2,5 ml Ansatz.

Fluorzusatz (NaF) zur Versuchsmischung:

a) 1,05 NaF mg = M 10^{-2} im Ansatz (2,5 ml)
b) 0,105 NaF mg = M 10^{-3} im Ansatz (2,5 ml)
c) 0,01 NaF mg = M 10^{-4} im Ansatz (2,5 ml)
d) 0,001 NaF mg = M 10^{-5} im Ansatz (2,5 ml)
e) 0,0001 NaF mg = M 10^{-6} im Ansatz (2,5 ml)

Das Fluor wurde in den oben angegebenen Mengen der Substratlösung zugesetzt und mit dieser dem Ansatz beigemischt.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erreichen, wurde die Dichte der Zellsuspensionen nephelometrisch (Fotometer Eppendorf) gemessen und der Glukoseumsatz auf Suspensionen mit gleichem Trübungswert umgerechnet.

Formel: $X = \frac{U \cdot a}{100}$

U = gefundener Umsatz
a = Keiltrübung
X = korrigierter Umsatz

Die Kohlendioxydproduktion des Ansatzes diente als Maß für die Gärung. Die am Manometer abgelesenen Volumenveränderungen wurden in Mikroliter umgerechnet, aus denen, wiederum rechnerisch, die anaerob umgesetzte Substratmenge festgestellt werden konnte.

Ergebnisse.

Der Einfluß niedriger Fluorkonzentrationen auf den Glukoseumsatz zeigt bei den verschiedenen Stämmen von Mikroorganismen der Mundhöhle erhebliche Unterschiede.

In den Tabellen I, II und III sind die für Streptococcus salivarius, Lactobacillus casei und Candida albicans in den einzelnen Versuchen gewonnenen Ergebnisse aufgeführt und geben den Glukoseumsatz in Mikromol pro ml Suspension in 90 Minuten an.

Bei Streptococcus salivarius (Tabelle I) wurde der Glukoseumsatz durch NaF (M 10^{-2}) in der Versuchszeit um 40% (Abbildung 1) vermindert (1,49 µ Mol Glukose gegenüber 2,49 µ Mol ohne NaF-Zusatz). Bei Zusatz von NaF(M 10^{-3}) war eine Hemmung von 5% festzustellen (2,38 µ Mol Glukose umgesetzt), die sich aber als nicht signifikant erwies. Durch NaF (M 10^{-4}) erfolgte eine Aktivierung des Glukoseabbaus um 106% auf 5,13 µ Mol. NaF-Konzentrationen in Höhe von M 10^{-5} und M 10^{-6} aktivierten den Zuckerumsatz um 24% (auf 3,18 µ Mol) beziehungsweise 13% (2,82 µ Mol) (Abbildung 1). Auch diese Differenzen sind statistisch signifikant. (Letztere = 99,5% Wahrscheinlichkeit) Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch eine NaF-Konzentration von M 10^{-2} eine eindeutige Hemmung und durch NaF-Konzentrationen von M 10^{-4}, M 10^{-5} und M 10^{-6} eine Aktivierung des Glukoseumsatzes erzielt wurde.

Bei Lactobacillus casei (Tabelle II) hemmte NaF (M 10^{-2}) den Glukoseumsatz um 12% (1,67 μ Mol gegenüber 1,88 μ Mol umgesetzte Glukose ohne NaF-Zusatz) (Abbildung 2). NaF (M 10^{-3}) bewirkte eine nicht signifikante Hemmung von 3% (1,81 μ Mol Glukose). Durch Zusatz von NaF (M 10^{-4}) wurde der Glukoseumsatz um 26% auf 2,37 μ Mol erhöht. Eine Hemmung durch NaF (M 10^{-5} und M 10^{-6}) von 7% (auf 1,73 μ Mol) beziehungsweise 14% (auf 1,63 μ Mol) (Abbildung 2) lag innerhalb der Fehlerbreite und war statistisch nicht zu sichern.
Bei Lactobacillus casei konnte ein signifikanter Einfluß auf den Glukoseabbau somit nur durch NaF (M 10^{-2}) in Form einer schwachen Hemmung und durch NaF (M 10^{-4}) in Form einer Aktivierung beobachtet werden.

Der Glukoseabbau bei Candida albicans (Tabelle III) wurde durch NaF (M 10^{-2}) um 24% (von 5,19 μ Mol Glukose (ohne NaF-Zusatz) auf 3,98 μ Mol) (Abbildung 3) verringert. Eine NaF-Konzentration von (M 10^{-3}) hemmte den Glukoseumsatz nur scheinbar um 6% (Umsatz = 4,69 μ Mol). Der Unterschied war nicht signifikant. NaF (M 10^{-4}) aktivierte den Glukoseumsatz um 15% auf 5,98 μ Mol. Die Aktivierung durch NaF (M 10^{-5}) um 6% auf 5,51 μ Mol konnte statistisch nicht gesichert werden. Ein Zusatz von NaF (M 10^{-6}) ergab auch keine signifikante Abweichung (5,22 μ Mol umgesetzte Glukose) (Abbildung 3) gegenüber dem Versuchsansatz, der kein NaF enthielt.

Die Aktivierung durch NaF (M 10^{-4}) und die Hemmung durch NaF (M 10^{-2}) konnte als statistisch gesicherter Einfluß auf den Glukoseumsatz von Candida albicans ermittelt werden. Die übrigen NaF-Konzentrationen ergaben keine signifikanten Änderungen des Glukoseabbaus.

Bei einem Vergleich des Natriumfluorideinflusses auf den Glukoseumsatz der verschiedenen Bakterienarten untereinander (Abbildung 4), ist festzustellen, daß bei allen drei Stämmen von Mikroorganismen durch NaF (M 10^{-4}) eine Aktivierung hervorgerufen wird. Bei Streptococcus salivarius (106%) und Lactobacillus casei (26%) beträgt sie erheblich mehr als bei Candida albicans (15%). Andererseits hemmt NaF (M 10^{-2}) bei allen drei Stämmen den Umsatz, wobei auch hier Streptococcus salivarius mit 40% gegenüber Candida albicans (24%) und Lactobacillus casei (12%) die größte Empfindlichkeit zeigt(Abblidung 5). Während bei Lactobacillus casei und Candida albicans durch andere NaF-Konzentrationen keine statistisch zusichernden Werte ermittelt wurden, erzielte NaF in Konzentrationen von M 10^{-5} und M 10^{-6} bei Streptococcus salivarius eine zwar schwächere aber noch signifikante Aktivierung des Glukoseumsatzes als bei einer Konzentration von M 10^{-4}.

Statistik.

Die statistische Sicherung der gefundenen Differenzen der Mittelwerte erfolgte nach dem Signifikanz-t-Test nach R.A. FISHER (26). Hiernach ist

$$t = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \left(\left[\frac{\Sigma_1 (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \Sigma_2 (x_2 - \bar{x}_2)^2}{N_1 + N_2 - 2} \right]^{\frac{1}{2}} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right) \right)^{-1}$$

Bei z.B. 24 Einzelversuchen (Tabelle I) entspricht ein t-Wert $>$ 2,819 einem mit 99,9% Wahrscheinlichkeit gesicherten Unterschied.

Tabelle I : Der anaerobe Glukoseumsatz von Streptococcus salivarius ohne und nach Zusatz von Natriumfluorid.

(Zahlenangaben in µ Mol Glukose / 90 Min. pro ml Bakteriensuspension.)

M = Mittelwert aus 24 Einzelversuchen

t = t-Wert nach dem Signifikanz-t-Test (Fischer (26))

Die t-Werte beziehen sich jeweils auf den Unterschied zu der Kontrolle. (Glukose ohne NaF-Zusatz)

+ = Unterschied statistisch gesichert; - = nicht gesichert.

Lfd. Nr.	Glu	Glu+NaF 10^{-2}M	Glu+NaF 10^{-3}M	Glu+NaF 10^{-4}M	Glu+NaF 10^{-5}M	Glu+NaF 10^{-6}M
1	2,53	1,39	2,16	5,23	2,47	2,26
2	2,37	1,22	2,14	4,62	2,34	2,21
3	2,04	1,20	1,86	4,54	1,92	1,85
4	1,95	1,26	1,87	4,14	2,12	2,16
5	2,31	1,39	2,20	5,77	3,00	2,52
6	2,66	1,14	1,97	5,66	2,63	3,67
7	2,61	1,60	2,88	5,51	2,94	2,43
8	2,24	1,67	2,75	5,05	2,70	2,54
9	2,43	1,47	1,96	4,70	2,97	2,50
10	2,18	1,40	1,94	4,30	2,87	2,46
11	3,18	1,77	2,92	6,25	4,44	3,86
12	2,96	1,82	2,70	5,70	4,18	4,12
13	2,91	1,75	2,40	5,74	3,93	3,35
14	2,71	1,92	2,44	5,20	3,60	3,64
15	2,83	1,73	2,55	5,75	4,22	3,28
16	2,64	1,53	2,65	5,29	3,90	3,24
17	2,24	1,60	2,10	4,61	3,80	3,30
18	2,06	1,63	2,16	4,62	3,48	3,32
19	2,35	1,61	2,26	4,69	3,31	2,78
20	2,27	1,53	2,13	4,47	3,05	2,78
21	2,77	1,44	2,38	5,75	3,46	2,74
22	2,64	1,18	2,33	5,20	3,59	2,76
23	2,65	1,36	3,25	5,30	2,92	2,54
24	2,32	1,15	3,15	4,90	2,76	2,42
M =	2,49	1,49	2,38	5,13	3,18	2,82
t =		11,111	1,100	13,894	4,312	2,350
		+	-	+	+	+

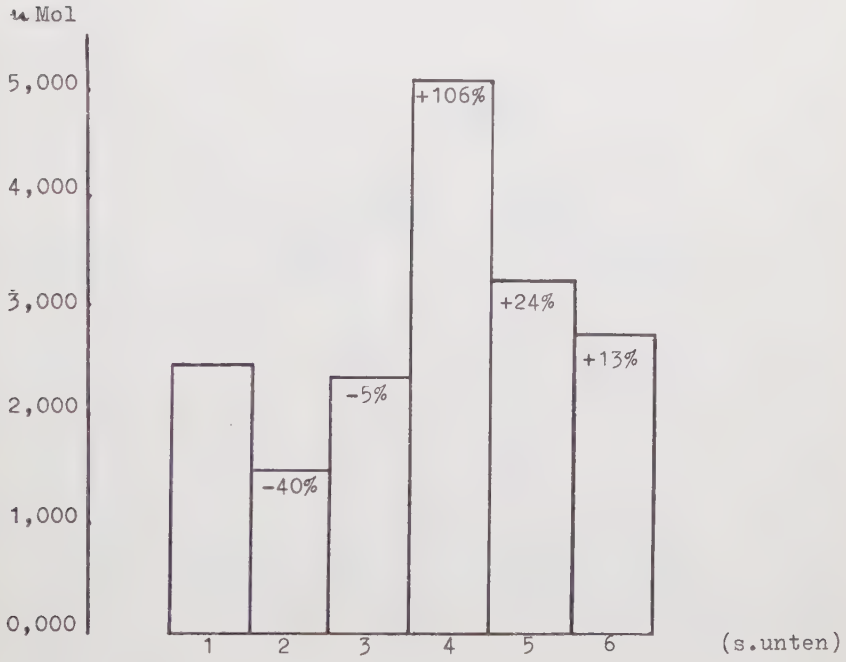
Tabelle II: Der anaerobe Glukoseumsatz von Lactoba illus casei ohne und nach Zusatz von Natriumfluorid.
(Zahlenangaben in µ Mol Glukose / 90 Min. pro ml Bakteriensuspension.)
M = Mittelwert aus den Einzelversuchen
t = t-Wert nach dem Signifikanz-t-Test (Fischer (26)). Die t-Werte beziehen sich jeweils auf den Unterschied zu der Kontrolle. (Glukose ohne NaF-Zusatz)
+ = Unterschied statistisch gesichert; - = nicht gesichert.

Lfd. Nr.	Glu	Glu+NaF 10^{-2}M	Glu+NaF 10^{-3}M	Glu+NaF 10^{-4}M	Glu+NaF 10^{-5}M	Glu+NaF 10^{-6}M
1	1,07		1,86	1,88		
2	2,00	2,22	2,66	2,86		
3	2,26	1,39	1,67	2,82		
4	1,85	1,61	2,04	2,81		
5	2,56	2,20	1,86	3,32		
6	2,44	2,19	2,19	3,32		
7	1,59	1,67	1,55	2,34		
8	1,67	1,48	1,56	2,41		
9	2,06	1,71	1,66	2,14	1,80	1,56
10	2,01	1,53	1,97	2,26	1,75	1,58
11	2,20	2,07	2,09	2,39	1,82	1,85
12	2,07	1,85	1,86	2,06	2,00	1,91
13	1,79	1,39	1,81	2,53	1,61	1,49
14	1,78	1,26	1,67	2,25	1,60	1,45
15	2,15	1,70	1,98	2,48	1,85	1,94
16	2,07	1,66	1,67	2,28	1,75	1,74
17	1,45	1,39	1,63	2,00	1,57	1,40
18	1,55	1,27	1,44	1,69	1,51	1,27
19	1,58	1,52	1,47	2,05	1,59	1,49
20	1,38	1,37	1,46	1,78	1,55	1,47
21	2,04	1,91	1,92	2,40	1,90	1,78
22	1,79	1,69	1,91	2,14	1,85	1,84
M =	1,88	1,67	1,81	2,37	1,73	1,63
t =		2,193	0,754	4,869	0,886	1,327
		+	-	+	-	-

Tabelle III : Der anaerobe Glukoseumsatz von Candida albicans ohne und nach Zusatz von Natriumfluorid.
(Zahlenangaben in µ Mol Glukose / 90 Min. pro ml Bakteriensuspension.)
M = Mittelwert aus den Einzelversuchen
t = t-Wert nach dem Signifikanz-t-Test (Fischer (26))
Die t-Werte beziehen sich jeweils auf den Unterschied zu der Kontrolle. (Glukose ohne NaF-Zusatz)
+ = Unterschied stat.gesichert; - = nicht gesichert

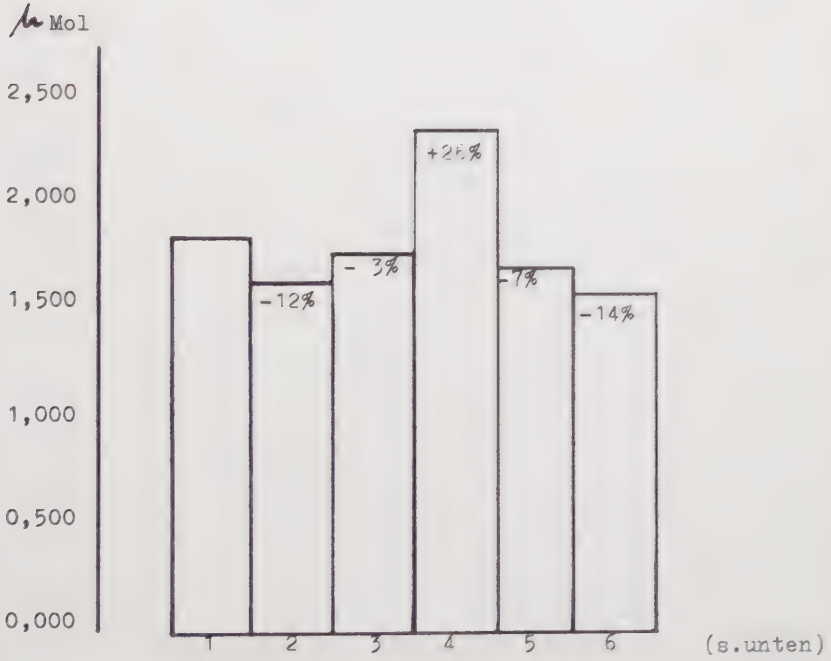
Lfd. Nr.	Glu	Glu+NaF 10^{-2}M	Glu+NaF 10^{-3}M	Glu+NaF 10^{-4}M	Glu+NaF 10^{-5}M	Glu+NaF 10^{-6}M
1	5,62			5,93		
2	5,50			5,79		
3	8,51		6,60	8,52		
4	7,65		5,89	7,82		
5	7,57	2,38	6,72	8,92		
6	7,79	2,13	4,50	9,13		
7	5,13	3,66	3,57	5,21		
8	5,13	3,35	3,83	5,05		
9	2,56	2,12	2,59	2,67		
10	2,37	1,89	2,23	2,55		
11	5,50	2,93	4,76	6,58		
12	5,07	4,80	4,09	5,72		
13	3,30	3,52	4,50	4,95		
14	3,15	3,80	3,63	3,70		
15	2,20	2,59	4,27	5,74		
16	2,29	2,11	3,97	5,08		
17	6,40	4,66	4,95	6,19	6,08	5,78
18	6,18	4,42	5,03	6,49	5,26	5,63
19	5,97	5,22	5,18	6,02	6,06	5,58
20	6,52	5,25	5,35	6,21	5,54	5,06
21	6,64	5,52	4,77	7,89	6,93	7,24
22	7,72	4,88	5,25	7,38	6,65	6,10
23	5,10	4,77	5,05	6,65	5,80	5,07
24	4,90	3,90	4,85	6,65	5,48	5,45
25	5,40	5,53	5,55	6,21	5,53	5,02
26	5,10	5,08	5,53	5,93	5,35	5,26
27	3,90	3,90	3,76	4,50	4,13	3,66
28	3,48	3,54	3,78	4,18	3,92	3,80
29	4,33	4,82	4,67	5,22	4,83	4,25
30	4,03	4,35	4,53	4,99	4,73	4,43
31	5,75	5,26	5,62	6,69	5,92	5,29
32	5,37	2,08	5,58	6,62	5,87	5,83
M =	5,19	3,98	4,69	5,98	5,51	5,22
t =		3,270	1,431	2,714	0,894	0,089
		+	-	+	-	-

Abbildung 1 : Hemmung und Aktivierung des anaeroben Glukoseabbaus von Streptococcus salivarius durch verschiedene Natriumfluoridkonzentrationen.



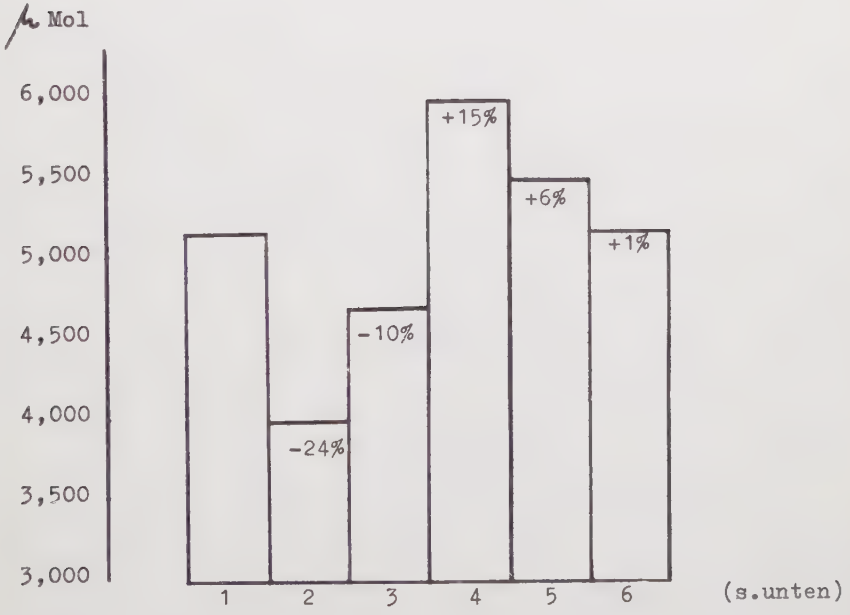
1 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) ohne NaF-Zusatz
2 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-2})
3 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-3})
4 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-4})
5 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-5})
6 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-6})

Abbildung 2 : Hemmung und Aktivierung des anaeroben Glukoseabbaus von Lactobacillus casei durch verschiedene Natriumfluoridkonzentrationen.



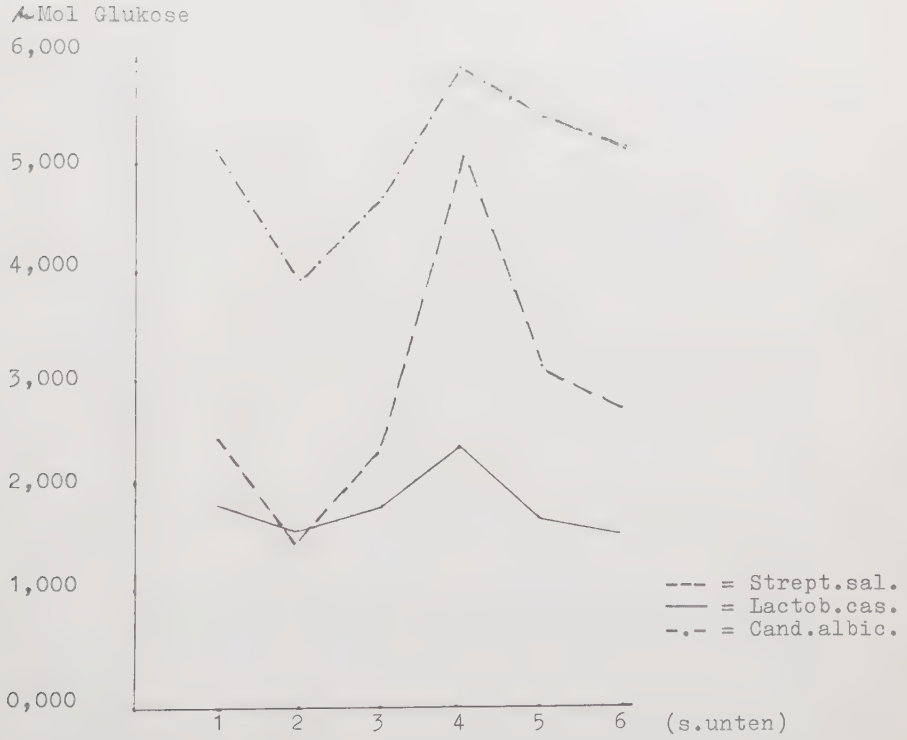
1 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) ohne NaF-Zusatz
2 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-2})
3 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-3})
4 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-4})
5 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-5})
6 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-6})

Abbildung 3 : Hemmung und Aktivierung des anaeroben Glukoseabbaus von Candida albicans durch verschiedene Natriumfluoridkonzentrationen.



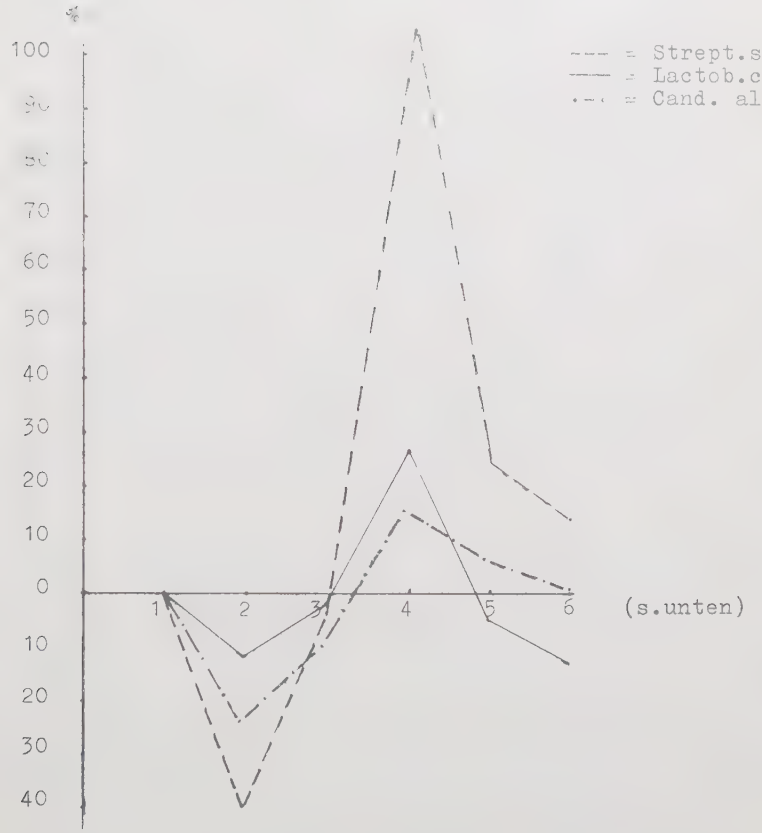
1 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) ohne NaF-Zusatz
2 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-2})
3 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-3})
4 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-4})
5 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-5})
6 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-6})

Abbildung 4 : Der anaerobe Glukoseumsatz durch Streptoc
salivarius, Lactobazillus casei und Cand
albicans ohne und nach Zugabe von Natrium
fluorid zum Ansatz.



1 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) ohne NaF-Zusatz
2 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-2})
3 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-3})
4 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-4})
5 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-5})
6 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-6})

: [illegible] ktivierung des anaero-
[illegible]satzes von Streptococcus salivarius, Lactobacillus casei und Candida albicans durch verschiedene NaF-Konzentrationen.



1 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) ohne NaF-Zusatz.
2 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-2})
3 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-3})
4 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-4})
5 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-5})
6 = Bakteriensuspension + Glukose (M/100 i.Ansatz) + NaF (M 10^{-6})

Diskussion.

Der kariesreduzierende Effekt des Fluors und seiner Verbindungen kann heute nicht mehr bezweifelt werden. Die speziell in den USA aber auch in einigen Ländern West- und Mitteleuropas durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Anreicherung des Trinkwassers mit Fluoriden (optimale Konzentration für die USA = 1 mg Fluor pro Liter Trinkwasser) eine erhebliche Verringerung des Kariesbefalls bei den Bevölkerungsgruppen bewirken kann, die dieses künstlich fluoridierte Trinkwasser geniessen. Die Angaben über die hierdurch erreichte Kariesreduktion schwanken. Auf Grund der veröffentlichten Untersuchungsergebnisse kann eine Verminderung des Kariesbefalls um etwa 30 - 50% angenommen werden.

Neben der Zuführung von Fluoriden durch das Trinkwasser ist auch der Effekt von Fluorgaben in Form von Tabletten oder durch Beimischung zu Nahrungsmitteln (Milch, Kochsalz) untersucht worden. Obwohl über diese Art der Zuführung von Fluor nicht so zahlreiche Resultate vorliegen und auch die untersuchten Personengruppen nicht so groß waren, deuten die bisher erzielten Ergebnisse darauf hin, daß der kariesprotektive Effekt des Fluors etwa in der gleichen Grössenordnung liegt wie bei der Zuführung vermittels des Trinkwassers.

Eine weitere Möglichkeit der Anwendung von Fluor zum Zwecke

der Kariesverhütung ist die sogenannte "topical application". Hierbei werden Fluoridlösungen auf die gereinigten, entfetteten und getrockneten Zähne gebracht und damit an der Oberfläche des Schmelzes ein Austausch von Hydroxylionen gegen Fluorionen erreicht. Die vermehrte Bildung von Hydroxylfluoroapatit an der Oberfläche des Schmelzes bewirkt ebenfalls eine größere Widerstandsfähigkeit gegen den Initialangriff der Zahnkaries. Die letztere Methode ("topical application") hat den Vorteil, daß sie auch dann noch angewendet werden kann, wenn die Zähne nicht nur schon fertig entwickelt sondern auch in der Gebrauchsperiode sind. Die Zuführung von Fluoriden durch das Trinkwasser oder mit Hilfe von Tabletten sowie in Nahrungsmitteln hat bekanntlich nur dann den vollen Effekt, wenn das Fluor in dem Zeitraum gegeben wird, in dem sich die Zahnhartgewebe entwickeln.

Der Wirkungsmechanismus des Fluors bei der Kariesprophylaxe ist damit zum Teil durch die vermehrte Bildung von Hydroxylfluoroapatit zu erklären. Darüber hinaus wurde jedoch seit längerer Zeit die Auffassung vertreten, daß die kariesreduzierende Wirkung des Fluors über eine Beeinflussung des Kohlenhydratabbaus in der Mundhöhle erfolgen könnte.

BRAMSTEDT und Mitarbeiter (6) wiesen in ihren Experimenten mit parenteral verabreichten markierten Phosphaten schon wenige Minuten nach der Applikation P^{32} im Speichel nach. Der Phosphor wird durch die Speicheldrüsen zum Teil in die Mundhöhle ausgeschieden. Für Fluor konnten WILLS (64) sowie

VOLKER und Mitarbeiter (63) ähnliche Beobachtungen machen. Bei oralen Gaben ist ferner damit zu rechnen, daß eine gewisse Menge des Halogens für einen zumindest kürzeren Zeitraum in der Mundhöhle verbleibt. Die erreichten Konzentrationen sind etwa denen gleichzusetzen, die bei künstlich fluoridiertem Trinkwasser (1 ppm) oder bei der Tablettenmedikation u.ä. erreicht werden.
Die Voraussetzungen für eine Fluorwirkung auf die Fermente und damit auf die Stoffwechselleistungen des Speichels können als gegeben gelten.

Die Kohlenhydrate und ihre Eliminationsgeschwindigkeit aus der Mundhöhle haben durch die Untersuchungen von GUSTAFSSON (29), LUNDQVIST (43), SWENANDER LANKE (62) sowie BRAMSTEDT und Mitarbeitern (8,13,14,41) besondere Bedeutung für die Kariesätiologie erhalten. Es konnte festgestellt werden, dass die Kohlenhydrate in der Mundhöhle kariesresistenter Personen erheblich schneller abgebaut werden als in der kariesanfälliger. Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß im Speichel letzterer eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels vorliegen müsse. In diesem Zusammenhang durchgeführte experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß u.a. die Aktivität der Hexokinase und der Aldolase im Speichel kariesresistenter Personen etwa 3-4 mal höher ist als in dem kariesanfälliger (13,14,41).

Darüberhinaus ist eine Anzahl von Untersuchungen bekannt geworden, in denen die Beeinflussung des Kohlenhydratabbaus im Speichel durch Fluoride geprüft wurde. BRAMSTEDT und Mitarbeiter (10,11,12) konnten im Speichel kariesanfälliger Personen durch Zusatz von Natriumfluorid (10^{-4} M) eine Aktivierung des aeroben Glukoseabbaus um 34% und des anaeroben Glukoseabbaus um 86% beobachten. Die Resultate von BIBBY und VAN KESTEREN (3), LILIENTHAL (42), BOREI und Mitarbeitern (5), RUNNSTRÖM und Mitarbeitern (58,59)u.a. fanden hierdurch eine Bestätigung. Aus den Untersuchungen von RANKE und RANKE (55) und BRAMSTEDT und Mitarbeitern (14) geht hervor, daß zwischen den Fermentaktivitäten des Speichels und seinem Proteingehalt sehr eindeutige direkte Beziehungen bestehen. Bei der Prüfung der Hexokinase- und Aldolaseaktivität im Speichel kariesresistenter und -anfälliger Personen beobachteten die Autoren, daß sowohl die Fermentaktivitäten des Speichels als auch dessen Eiweißgehalt bei beiden Personengruppen ein Verhältnis von ca. 3 : 1 aufwiesen. Hieraus war zu folgern, daß die Fermentaktivitäten im Speichel und auch der Kohlenhydratabbau im Wesentlichen eine Leistung seiner zelligen Elemente ist. Neben Leukozyten und abgeschilferten Epithelien bestehen die festen Elemente des Speichels zum überwiegenden Teil aus den verschiedenen Stämmen der Mikroflora in der Mundhöhle. Es erschien daher von größtem Interesse, festzustellen, inwieweit der Kohlen-

hydratabbau isolierter Stämme von Mikroorganismen der Mundhöhle durch Fluoride zu beeinflussen ist.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß der Glukoseabbau bei Streptococcus salivarius, Lactobazillus casei und Candida albicans durch niedrige Fluorid - konzentrationen erheblich beeinflußt werden kann. Es konnte festgestellt werden, daß stärkere Konzentrationen als 10^{-4}M eine Hemmung des Glukoseabbaus bewirkten. Niedrigere Konzentrationen als 10^{-4}M verursachten eine entweder geringfügige Aktivierung des Glukoseabbaus (Streptococcus salivarius und Candida albicans) oder eine geringfügige Hemmung (Lactobazillus casei). Die Fluoridkonzentration, die in etwa auch bei der Trinkwasserfluoridierung oder ähnlicher Fluormedikation im Speichel erreicht wird (10^{-4}M), führte bei den in den vorliegenden Untersuchungen geprüften Stämmen zu einer deutlichen Aktivierung (Candida albicans = + 15%, Lactobazillus casei = + 26%, Streptococcus salivarius = + 106%). Da die untersuchten Stämme zu den wichtigtsen Mikroorganismen der Mundhöhle gehören, kann hieraus geschlossen werden, daß der Zuckerabbau in der Mundhöhle durch Fluoride in Konzentrationen von 10^{-4}M signifikant beschleunigt wird. In der Mundhöhle kariesanfälliger Personen wird die Eliminationsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate der kariesresistenter angeglichen. Die erwähnten experimentellen Untersuchungen über die

kariesreduzierende Wirkung des Fluors durch eine Aktivierung des Kohlenhydratabbaus in der Mundhöhle erhalten damit eine weitere Bestätigung.

Der Mechanismus der Fluorwirkung bei der Aktivierung des Kohlenhydratabbaus findet durch die Untersuchungen von MALM (44,45) sowie FENN (25), SEIBERT, HUGGINS und SAXTON (60), RUNNSTRÖM und Mitarbeiter (58,59) und BOREI (5) eine Erklärung. Hiernach ist das Eindringen von Fluor in das Zellinnere abhängig vom pH des umgebenden Mediums. Je niedriger das pH um so größere Mengen von Fluor sind in der Lage, die Zellmembran zu durchdringen. Aus diesen Experimenten ging ferner hervor, daß nicht Fluorionen sondern komplexe Fluorverbindungen (von den Autoren wird HF_2^- diskutiert) die Zellwand durchdringen und im Zellinneren dissoziieren. Die hieraus resultierende Vermehrung der H-Ionen im Zellinneren bewirkt den Austritt einer äquimolaren Menge an K-Ionen aus der Zelle. Dieses führt seinerseits zu einer Verminderung der Glycogensynthese in der Zelle und zu einer Bereitstellung größerer Mengen von Glukose für den Abbau.

Abschliessend ist darauf hinzuweisen, daß die in den vorliegenden Untersuchungen erzielten Ergebnisse in guter Übereinstimmung mit den modernen Auffassungen über die Rolle des Kohlenhydratabbaus bei der Pathogenese der Zahnkaries stehen. Aus diesen und den zitierten

früheren Beobachtungen sollte aber nicht gefolgert werden, daß ein beschleunigter Glukoseabbau auch zu einer vermehrten und damit, im Sinne der Kariesentstehung gefährlichen Bildung von Milchsäure führt. Bei einem beschleunigten Glukoseabbau ist vielmehr auch die Verweildauer des Zwischenproduktes Milchsäure abgekürzt, die Erniedrigung des pH an den Retentionsstellen im Bereiche der Zahnreihen vermindert und damit die Möglichkeit einer kariösen Zerstörung der Zahnhartsubstanzen verringert.

Zusammenfassung.

I. Der Glukoseabbau isolierter Stämme von Streptococcus salivarius, Lactobazillus casei und Candida albicans sowie seine Beeinflussung durch niedrige Fluoridkonzentrationen wird unter anaeroben Bedingungen untersucht.

II. Es wird festgestellt, daß Fluoridkonzentrationen von 10^{-2} und 10^{-3}M den Glukoseabbau bei den untersuchten Stämmen von Mikroorganismen hemmen.

III. Fluoridkonzentrationen von 10^{-5} und 10^{-6}M bewirken z.T. eine geringe, statistisch nicht signifikante Hemmung (Lactobazillus casei) oder Aktivierung (Streptococcus salivarius und Candida albicans) des Glukoseabbaus.

IV. Fluoridkonzentrationen von 10^{-4}M, wie sie bei der Trinkwasserfluoridierung, der Tablettenmedikation u.ä. in der Mundhöhle vorkommen, verursachten bei allen drei untersuchten Stämmen von Mikroorganismen der Mundhöhle eine signifikante Beschleunigung des Glukoseabbaus.

V. Die erzielten Ergebnisse können als Stützung der Auffassungen angesehen werden, wonach der kariesreduzierende Effekt des Fluors zum Teil durch eine Beschleunigung des Glukoseabbaus und damit der Eliminationsgeschwindigkeit der Zucker aus der Mundhöhle erklärt wird.

Schrifttum.

1. ADLER, P. 1950 Über die Beziehungen zwischen Zahnkaries und Fluoriden.

2. BAUME, L.J. 1955 Dtsch. zahnärztl.Zschr.10, 287

3. BIBBY, B.G. und M. VAN KESTEREN 1940 J.Dent.Res. 19, 391

4. BLACK, G.V. 1916 Dent. Cosmos S.129

5. BOREI, H. und Mitarbeiter 1942 Biochem.Zschr. 312, 160

6. BRAMSTEDT, F., W.HORST und H.MITTELSTRASS 1951 Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk. 15, 1

7. BRAMSTEDT, F. und R.VONDERLINN 1952 Zahnärztl.Welt 7, 505

8. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE, R.NAUJOKS und R.VONDERLINN 1954 Dtsch.zahnärztl.Zschr. 9, 782

9. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE und R.NAUJOKS 1955 Schweiz.Mschr.Zahnhk. 65, 770

10. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE und R.NAUJOKS 1956 Naturwissenschaften 43, 109

11. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE und R.NAUJOKS 1957 Naturwissenschaften 44, 331

12. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE und R.NAUJOKS 1957 Prophylakt.Med. 2, 36

13. BRAMSTEDT, F., A.KRÖNCKE, R.NAUJOKS und E.RANKE 1960 Naturwissenschaften 47, 187

14. BRAMSTEDT, F., R.NAUJOKS und I.BENEDIKT 1961 Arch.oral Biol. 3 (im Druck)

15. CREMER, H.P. 1952 Zahnärztl.Mitt. 40, 245 u.270

16. CSERNYEI, J. 1950 Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk.13,146

17. DEAN, H.T. 1938 Publ.Health Rep. 53, 1443

18. DEAN, H.T. 1945 Fluorine and dental public health, New York.

19. DEAN, H.T. 1946 Dental caries and fluorine.- Washington.

20. EGGERS-LURA, H. 1947 J.Dent.Res. 26, 203

21. EGGERS-LURA, H. 1949 Die Enzyme des Speichels und der Zähne. - München.

22. EGGERS-LURA, H. 1949 Dtsch.zahnärztl.Zschr. 4, 937

23. EULER, H. 1948 Die Kariesätiologie. - München.

24. EULER, H. 1949 Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk. 11, 2

25. FENN, W.O. 1939 J.Biol.Chem.,128, 297

26. FISHER, R.A. 1956 in Hodgman,C.D.,R.C.Weast u. S.M.Selby. Handbook for Chemistry and Physics. Cleveland, Ohio, 38 Ed.

27. GOTTLIEB, B. 1947 Dental Caries. - Philadelphia

28. GREVE, H.C. 1949 Die Zahnkaries. - Stuttgart

29. GUSTAFSSON, B.E. und Mitarbeiter 1952 Tandkaries och Kolhydrater. Vipeholms-undersökningarna. Svensk Tandl.Tskr. 45, Suppl.

30. GUSTAFSSON, B.E. 1948 Germ-free rearing of rats.- Lund.

31. HELD, R. 1955 Dtsch.zahnärztl.Zschr. 5, 271

32. HOPPERT, C.A., P.A.WEBBER und T.C.CANNIF 1931 Science 74, 77

33. KEYES, P.H. 1946 J.Dent.Res. 25, 341

34. KEYES, P.H. 1960 Arch.oral Biol. 1, 304

35. KITE, O.W., I.H.SHAW und R.F.SOGNNAES 1950 J.Nutrition 42, 89

36. KNAPPWOST, A. 1952 Dtsch.zahnärztl.Zschr.7, 620

37. KRASSE, B., 1952 in Tandkaries och Kolhydrater. Vipeholms-undersökningarna. Svensk Tandl.Tskr. 45, Suppl.

38. KRASSE, B. 1959 Verhandl.des 6.ORCA Kongr.Pavia (im Druck)

39. KRÖNCKE, A. und R.NAUJOKS
1956 Internat.Dent.J. 6, 174

40. KRÖNCKE, A., G.AHRENS und HEITMANN
1957 Stoma 10, 151

41. KRÖNCKE, A., F.BRAMSTEDT und R.NAUJOKS
1959 Verhandl. des 6.ORCA Kongr. Pavia (im Druck)

42. LILIENTHAL, B. 1956 J.Dent.Res. 35, 197

43. LUNDQVIST, C. 1952 Oral sugar clearance (Its influence on dental caries activity). Odont. Revy 3, Suppl. 1

44. MALM, M. 1940 Naturwissenschaften 28, 723

45. MALM, M. 1941 Naturwissenschaften 29, 318

46. MASAKI 1931 Shikwa Gakuho, Okt.

47. MATHIS, H. 1947 Caries dentium. - Wien.

48. MCKAY, F.S. 1929 Dent. Cosmos S.747

49. MILLER, W.D. 1889 Die Mikroorganismen der Mundhöhle.- Leipzig.

50. NAUJOKS, R. und R.VONDERLINN
1953 Zahnärztl.Rundsch. 62, 438

51. NAUJOKS, R. und A.KRÖNCKE
1954 Dtsch.zahnärztl.Zschr. 9, 105

52. NAUJOKS, R., F.BRAMSTEDT, E.RANKE und A.KRÖNCKE
1961 Arch.oral Biol.3,(im Druck)

53. ORLAND, F.I. und Mitarbeiter
1954 J.Dent.Res. 33, 147

54. PEDERSEN, P.O. 1939 Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk. 4, 728

55. RANKE, B. und E.RANKE
1961 Arch.oral Biol.3, (im Druck)

56. RATHJE, W. 1955 Dtsch.zahnärztl.Zschr. 10,289

57. REBEL, H.H. 1954 Klinische Zahnhk. - München.

58. RUNNSTRÖM, I. und Mitarbeiter
1941 Enzymologia 10, 1

59. RUNNSTRÖM, I. und Mitarbeiter
1943 Arkiv Kemi Mineral.Geol. 16 A

6o. SEIBERT, R.A., R.A.HUGGINS und R.SAXTON
1952 Americ.J.Physiol. 170, 461

61. STRÅLFORS, A. 1950 Investigations into the bacterial chemistry of the dental plaques.- Stockholm.

62. SWENANDER LANKE, L.
1957 Influence on salivary sugar of certain properties of foodstuffs an induvidual oral conditions. Akta Odont. scand. 15, Suppl. 23

63. VOLKER, J.F., R.F.SOGNNAES und B.G.BIBBY
1941 Amer. J.Physiol. 132, 707

64. WILLS, J.H. 1940 J.Dent.Res. 19, 585

Herrn Priv. Doz. Dr. R. Naujoks möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlich danken.
Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. F. Bramstedt für die Gewährung eines Arbeitsplatzes im biochemischen Laboratorium der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten.

Lebenslauf.

Am 4. August 1934 wurde ich als zweitältester Sohn des Kaufmanns Reinhold Krüger und seiner Ehefrau Marga, geb. Barvels, in Hamburg geboren.

Meine Schulausbildung beendete ich Ostern 1954 mit dem Abitur am Staatlichen Christianeum in Hamburg. Ich entschloß mich zum Studium der Zahnheilkunde.

Die ersten vier Semester studierte ich in Hamburg, wo ich auch im Februar 1956 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Anschliessend studierte ich im Sommersemester 1956 an der Eberhard Karls Universität in Tübingen. Nach vier weiteren Semestern in Hamburg bestand ich am 27. November 1958 das zahnmedizinische Staatsexamen.